

Pancreatitis autoinmune: una pieza clave en el complejo rompecabezas de la enfermedad sistémica por IgG4.

Irene Sánchez-Serrano¹, María José Martínez Cutillas¹, Davinia Gea Martos¹, María Ato González¹, David San Leandro Pardo¹, Elena López Banet¹.

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar (Murcia).

Objetivo docente

Revisar las principales características en imagen de la pancreatitis autoinmune así como otras manifestaciones extrapancreáticas de la enfermedad por Ig G4.

Revisión del tema

La pancreatitis autoinmune es la manifestación más frecuente y característica de la enfermedad sistémica por IgG4. El conocimiento de los hallazgos radiológicos puede facilitar el diagnóstico de esta entidad poco conocida y garantizar un correcto tratamiento médico basado en la terapia con corticoides. En el diagnóstico diferencial de esta forma de pancreatitis crónica se encuentra el adenocarcinoma de páncreas, el linfoma, la pancreatitis aguda y otras formas de pancreatitis crónica. Además, se deben conocer el resto de manifestaciones de la enfermedad por IgG4, ya que pueden aparecer de forma concomitante con las manifestaciones pancreáticas, y ser la clave en el diagnóstico radiológico.

Enfermedad por IgG4

- Entidad relativamente reciente
- Amplio espectro de manifestaciones [1]
- Más predominante en hombres [2].
- Infiltrados linfoplasmocitarios ricos en células plasmáticas IgG4, flebitis obliterante y fibrosis “estoriforme” (en remolino) [1].
- Elevación de los niveles plasmáticos de IgG4 [2].
- La pancreatitis autoinmune es la manifestación más frecuente (60%).
- **Pancreatitis autoinmune:** pancreatitis crónica [3]:
 - **Tipo 1: afectación multisistémica (PAI por IgG4)**
 - Tipo 2: afectación solo pancreática
- Manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas: fiebre, pérdida de peso, elevación reactantes de fase aguda...
- Afectación multiorgánica en la mayoría de casos (sincrónica o metacrónica) [1]
- El diagnóstico suele ser radiológico o anatomopatológico..

Enfermedad por IgG4

Cabeza y cuello	Tórax
<ul style="list-style-type: none"> Paquimeningitis hipertrófica Hipofisitis Dacriocistitis Pseudotumor orbitario Sialoadenitis Tiroiditis de Riedel Tiroiditis de Hashimoto Pseudotumor inflamatorio 	<ul style="list-style-type: none"> Pericarditis Enfermedad coronaria Mediastinitis fibrosante Pseudotumor inflamatorio Enfermedad de vía aérea Neumonía intersticial Pleuritis

Tabla 1. Principales manifestaciones clínicas de la enfermedad por IgG4 en la región de cabeza y cuello y en el tórax [1].

Aumento del tamaño de la glándulas salivares fue el hallazgo más prevalente en algunas series. También se observaron síntomas alérgicos, dolor abdominal y adenopatías [2].

Hepatobiliar	Aparato urinario	Intestinal	Vascular
<ul style="list-style-type: none"> Hepatopatía Colangitis IgG4 	<ul style="list-style-type: none"> Nefritis tubulointersticial IgG4 Prostatitis 	<ul style="list-style-type: none"> Enteropatía Mesenteritis esclerosante 	<ul style="list-style-type: none"> Periaoritis Arteritis Aneurisma aórtico inflamatorio Fibrosis retroperitoneal

Tabla 2. Principales manifestaciones clínicas de la enfermedad por IgG4 en en otras localizaciones [1].

Pancreatitis autoinmune

- La pancreatitis autoinmune (PAI) es la manifestación más frecuente y característica de la enfermedad sistémica por IgG4 [1].
- Se observa en el 60% de los casos de enfermedad por IgG4 [1].
- Reversible con tratamiento esteroideo
- Se asocia a esclerosis periductal, estrechez del conducto y atrofia acinar.
- **Aumento de la captación en PET/TC:** útil para el dx y la monitorización [1].

PAI Tipo 1 por IgG4 [1]:

- Afectación multiorgánica en 90% (sincrónico o metacrónico)
- Diagnóstico:
 - AP: infiltrado plasmocitario rico en células plasmáticas IgG4; fibrosis y flebitis obliterante.
 - Analítica: la mayoría IgG4 elevada (>135 mg/dL);
 - Sensible pero no específico
 - > 30% pueden tener niveles normales de Ig G4
 - También puede observarse elevación de IgE en algunos casos.
 - Tratamiento corticoideo suele mejorar los síntomas y las manifestaciones sistémicas.

Hallazgos radiológicos

- **Características generales** [1, 3]:
 - Aumento difuso del páncreas (Figura 1)
 - Morfología en forma de salchicha
 - Pérdida del patrón glandular
 - Conducto pancreático no dilatado
 - Puede haber aumento de ganglios retroperitoneales y mesentéricos (Figura 2).

- **TC** [1]:
 - Hipodensidad generalizada
 - Anillo hipodenso periférico
 - Realce tardío

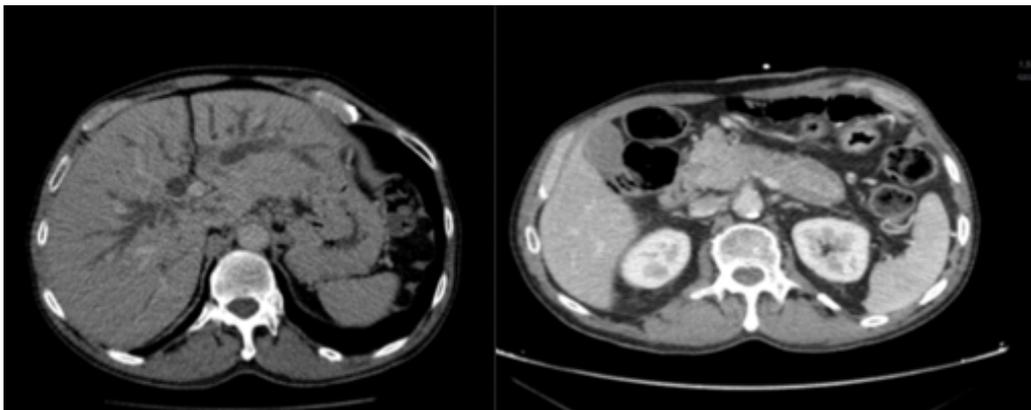


Figura 1. Pancreatitis autoinmune en un paciente de 68 años que debutó con dolor epigástrico, síndrome constitucional e ictericia. Refería molestias abdominales desde hacía 4 meses. (A) Dilatación de la vía biliar intrahepática. (B) Aumento difuso de tamaño del páncreas, con bordes lisos, pérdida del patrón glandular y halo hipodenso periférico.

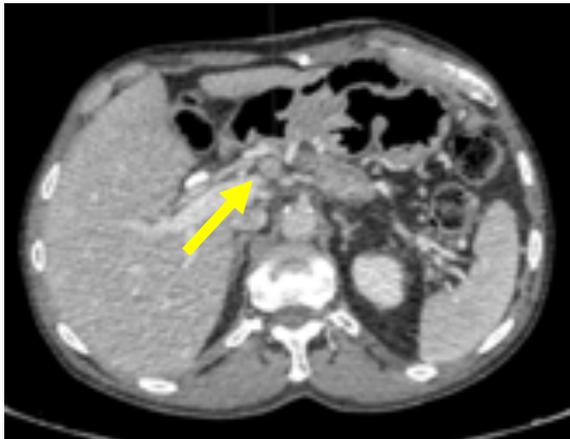


Figura 2. TC de abdomen del paciente anterior, en el que se observa una adenopatía hilar hepática de 1,2 cm.

- **MRI** (Figura 3) [1]:
 - T1 hipointenso
 - T2 hiperintenso moderado
 - Anillo hipointenso en T2 (Figura 3)
 - Realce tardío debido a la fibrosis
 - DWI/ADC: restricción (seguimiento y valorar respuesta a tratamiento)



Figura 3. RM de abdomen con secuencia potenciada en T2 en la que se observa un páncreas levemente hipointenso con morfología en salchicha. Destaca la presencia de un anillo periférico hipointenso.

Formas de pancreatitis autoinmune:

La pancreatitis autoinmune puede ser de tres tipos:

- Difusa
- Focal
- Multifocal

Forma focal [3]

- 31% de los casos
- Es necesario realizar el **diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma de páncreas (ADC)** (Figura 4).
- En ADC suele asociar atrofia pancreática distal y dilatación del conducto de Wirsung.
- El ADC es focal en el 96% de los casos.
- En ambos casos pueden presentar adenopatías y afectación vascular.



Figura 4. Paciente con adenocarcinoma en la cola del páncreas. Su aspecto expansivo puede plantear dudas. Sin embargo, la ausencia de halo hipodenso y de tejido pancreático en la cola, y de clínica compatible con pancreatitis aguda, debe hacernos sospechar de que se trata de una neoplasia.

Forma difusa

- 64% de los casos [3]
- Características (Figura 5) [1, 3]:
 - Forma de salchicha
 - Halo hipo-atenuante
 - Ausencia de dilatación Wirsung
 - Dilatación vía biliar

Exactitud diagnóstica de dichos hallazgos : 88%

- La forma difusa debe **diferenciarse** de:
 - **Pancreatitis aguda** [3]: signos distintivos principales son la forma de salchicha y la ausencia de alteración de la grasa peripancreática en la PAI (hallazgos de mayor exactitud diagnóstica) (Figura 6).
 - **Linfoma pancreático (LP)** [4]: muy baja incidencia. Aumento prominente del páncreas, abultado. Las estructuras vasculares quedan englobadas y comprimidas. No dilatación ductal ni cambios quísticos. Hallazgos que pueden ayudar: en el LP suele haber adenopatías múltiples y de gran tamaño (Figura 7).



Figura 5. Pancreatitis autoinmune



Figura 6. Pancreatitis aguda necrosante.

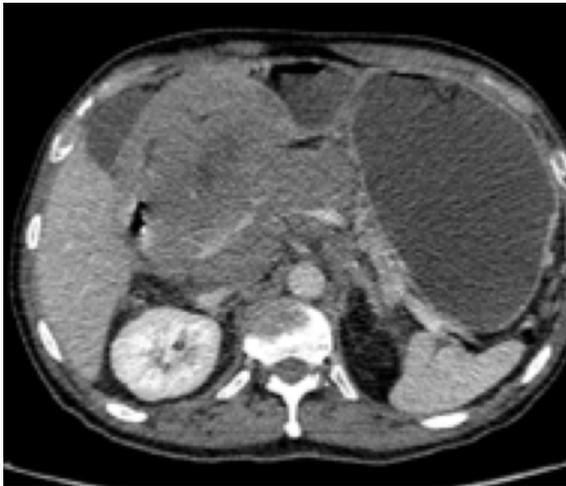


Figura 7. Linfoma pancreático. Se observa una masa muy globulosa que afecta a la cabeza y el cuerpo del páncreas y que engloba los vasos, pero no los infiltra.

- Los **hallazgos extrapancreáticos de la enfermedad por IgG4** también son útiles para el diagnóstico diferencial, aunque [3]:
 - Su ausencia **no excluye el diagnóstico de PAI** (hay formas de PAI que afectan a un solo órgano).
 - **Si dichos hallazgos están ausentes**, es más probable que:
 - IgG4 negativa
 - Hallazgos pancreáticos sean focales

El diagnóstico de pancreatitis autoinmune:

- No siempre es fácil mediante imagen.
- Casos publicados de PAI y ADC concomitantes.
- Otros de PAI de larga evolución con posterior ADC.
- Por tanto:
 - SEGUIMIENTO ESTRECHO.
 - Valorar la respuesta al tratamiento corticoideo.

Diagnóstico diferencial [3, 4, 5]:

- **ADC páncreas**
- **Linfoma**
- **Pancreatitis aguda**
- **Metástasis pancreáticas:** más heterogéneas y normalmente focales
- Otras formas de **pancreatitis crónica**
 - **Clásica:** atrofia pancreática, calcificaciones, pseudoquistes.
 - **Pancreatitis del surco:** provoca también una dilatación de la vía biliar intrahepática. Pero afecta al espacio pancreato-duodenal y suele ser focal (centrado en la cabeza). Engrosamiento de la pared medial del duodeno.
 - Otras: pancreatitis tropical, hereditaria...

OTRAS MANIFESTACIONES

Enfermedad hepatobiliar [1]:

Colangitis esclerosante Ig G4 mediada (> 80%)

- Estenosis multifocales y segmentarias de la vía biliar intra y extrahepática (Figura 8)
- Colangio-RM y RM con contraste
- Diagnóstico diferencial: Colangitis esclerosante primaria

Hepatopatía IgG4:

- Fibrosis y alteración del realce hepático
- CT/MR: masa hepática única o múltiples con realce tardío.
- Si afectan el hilio pueden semejar un colangiocarcinoma

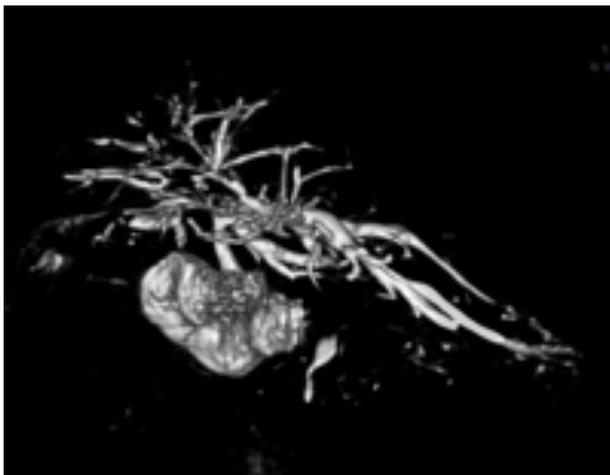


Figura 8. Secuencia HASTE de un paciente con PAI en el que se observa una dilatación de radicales izquierdos y leve irregularidad de radicales derechos.

Fibrosis retroperitoneal [1]

- > 2/3 de las fibrosis retroperitoneales (FRP) idiopáticas es por IgG4.
- Dentro de las PERIAORTITIS CRÓNICAS:
 - FRP asociada a IgG4
 - Aortitis abdominal asociada a IgG4
 - Fibrosis perianeurismática asociada a IgG4
- TC: masa retroperitoneal de partes blandas (densidad similar al músculo), que envuelve la aorta y sus ramas (Figura 9).
- RM: Baja señal en T1 y T2.
- La captación de contraste varía dependiendo de la fase de fibrosis.
- Mayor riesgo de aneurismas y disección



Figura 9. Fibrosis retroperitoneal en paciente con enfermedad IgG4.

Enfermedad renal [1]:

- Nefritis túbulo-intersticial
- Hematuria, proteinuria, deterioro de la función renal
- Lesiones corticales redondeadas o de morfología triangular (Figura 10), nódulos corticales periféricos, afectación del seno y la pelvis renal.
- TC: hipodensas en TC simple.
- RM: hipointensas en T2 e hiperintensas en DWI.
- Realce en fases tardías tras la administración de contraste.

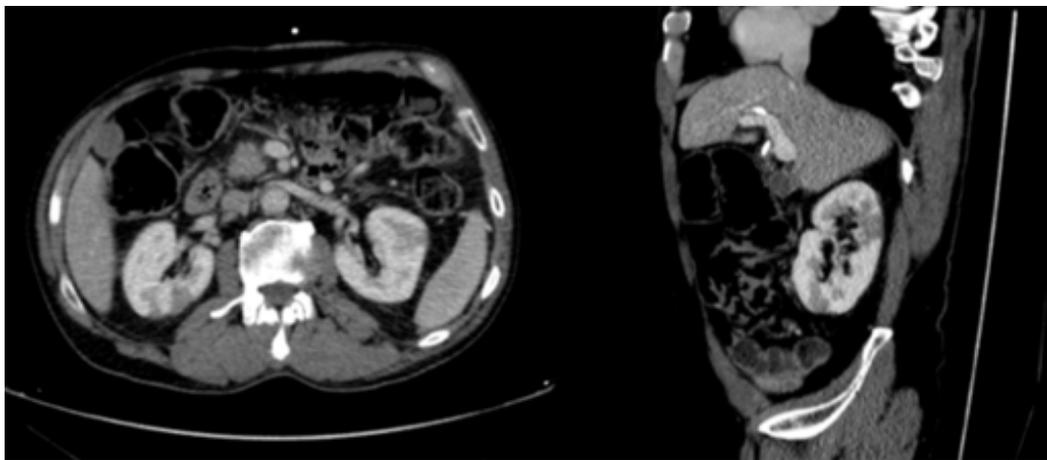


Figura 10. Lesiones corticales periféricas de morfología triangular en un paciente con enfermedad sistémica por IgG4 y afectación renal.

Pseudotumor inflamatorio [1]:

- Lesiones inespecíficas de partes blandas (Figura 11).
- Localizaciones diversas: órbita, mediastino, tejido celular subcutáneo...

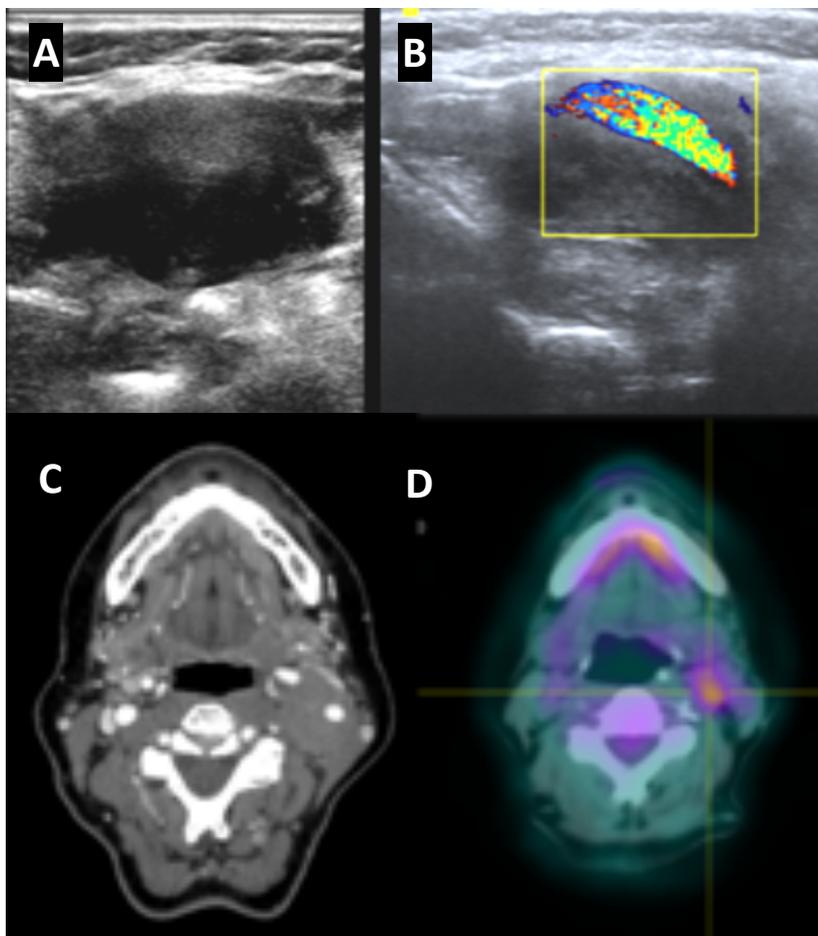


Figura 11. Pseudotumor inflamatorio. Paciente de 56 años que consultó por lesión latero-cervical izquierda. En ecografía se observaba una lesión ovalada de predominio hipoeicoico, que envolvía la arteria carótida izquierda (A, B). En TC se observó una lesión hipodensa, sin realce significativo tras la administración de contraste (C) y que presentaba una captación leve en el PET/TC (D). Posteriormente se confirmó su relación con un enfermedad por IgG4 sistémica.

Sialoadenitis [1]:

- **Presentación** más frecuente en la región de cabeza-cuello.
- Muchos pacientes debutan con esta manifestación
- La sialoadenitis esclerosante crónica (tumor de Küttner) y la enfermedad de Mikulicz se han incluido en el espectro de la Enfermedad por IgG4.
- Eco: Aumento difuso del tamaño de las glándulas salivares con múltiples focos hipoeoicos mal definidos y leve incremento de la vascularización (Figura 12).
- TC: aumento de las glándulas con hipodensidad homogénea
- RM: glándulas hipointensas en T2

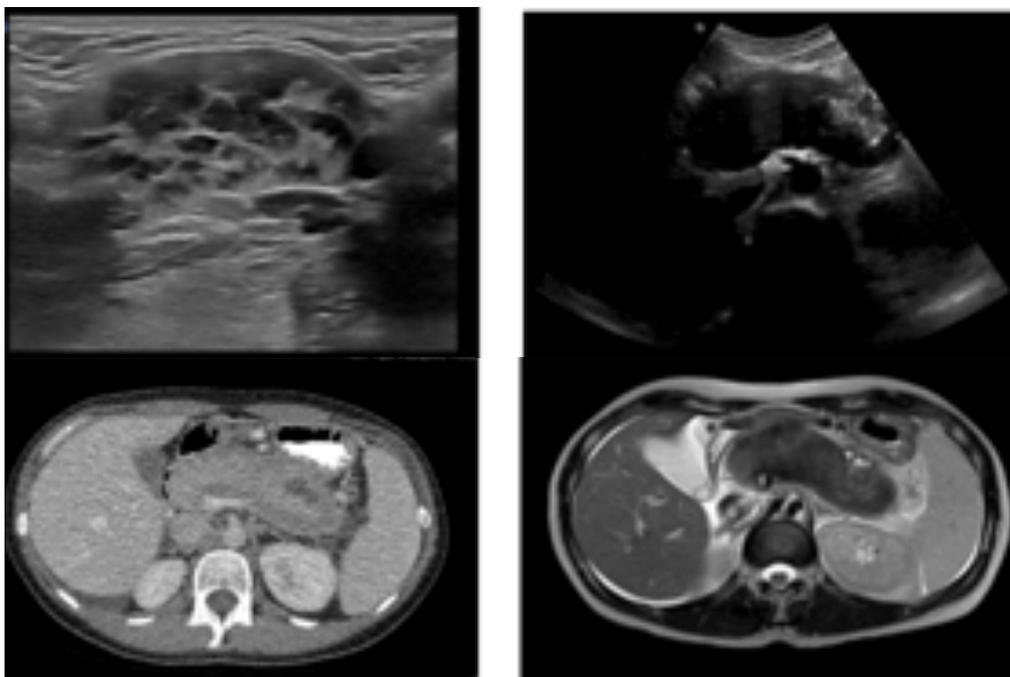


Figura 12. Paciente celiaca de 41 años. Historia de submaxilitis previa. Ingresada por dolor abdominal en FII y mesogastrio con ligero aumento de amilasas en sangre y orina. (A) En la ecografía de cuello se observó un aumento tamaño de ambas glándulas submaxilares. (B) En la ecografía de abdomen se observó un páncreas aumentado de tamaño marcadamente hipoeoico. (C) En el TC de abdomen con contraste se identificaron hallazgos sugestivos de pancreatitis autoinmune. (D) Páncreas aumentado de tamaño, marcadamente hipointenso y globuloso en secuencia potenciada en T2.

Síndrome paraneoplásico [6]

- Publicaciones recientes
- Adenocarcinomas de varios orígenes (Figura 13).
- Primera manifestación del tumor: Enfermedad mediada por IgG4

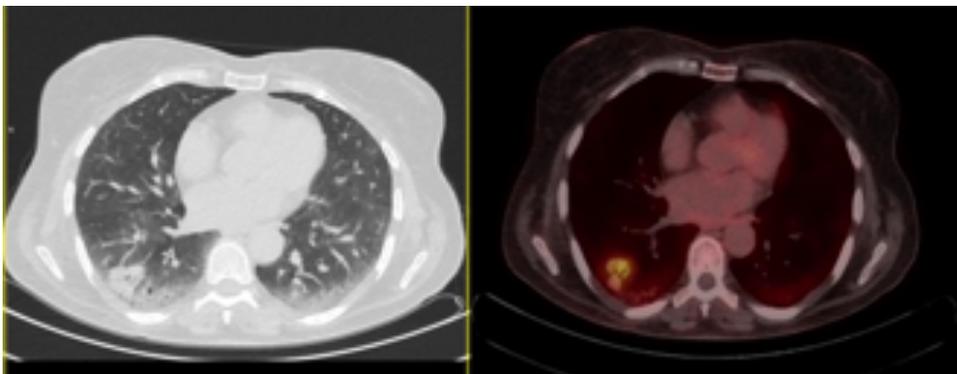


Figura 13. Paciente de 60 años con inflamación palpebral y afectación de la musculatura extrínseca de los ojos con aumento sérico de IgG4. Fue diagnosticada de enfermedad sistémica por Ig G4 con buena respuesta inicial a corticoides. Al disminuir la dosis de corticoides, el cuadro volvió a recidivar. Se amplió estudio y se identificó una masa pulmonar basal derecha con aumento de captación en PET. La biopsia demostró que se trataba de un adenocarcinoma de pulmón. Los síntomas mejoraron tras la cirugía de resección pulmonar.

Conclusiones:

La enfermedad por IgG4 es una enfermedad inflamatoria sistémica cuya forma de presentación más característica es la pancreatitis autoinmune, la cual se manifiesta con un patrón radiológico característico en la mayoría de los casos, que permite, junto con las manifestaciones extrapancreáticas, diferenciarla de otras entidades y establecer un adecuado tratamiento médico.

Bibliografía:

1. Katabathina VS, Khalil S, Shin S, Lath N, Menias CO, Prasad SR. Immunoglobulin G4-Related Disease: Recent Advances in Pathogenesis and Imaging Findings. *Radiol Clin North Am.* 2016;54(3):535-51.
2. Ardila-Suarez O, Abril A, Gomez-Puerta JA. IgG4-related disease: A concise review of the current literature. *Reumatol Clin.* 2017;13(3):160-6.
3. Lee-Felker SA, Felker ER, Kadell B, Farrell J, Raman SS, Sayre J, et al. Use of MDCT to Differentiate Autoimmune Pancreatitis From Ductal Adenocarcinoma and Interstitial Pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205(1):2-9.
4. Coakley FV, Hanley-Knutson K, Mongan J, Barajas R, Bucknor M, Qayyum A. Pancreatic imaging mimics: part 1, imaging mimics of pancreatic adenocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199(2):301-8.
5. Shanbhogue AK, Fasih N, Surabhi VR, Doherty GP, Shanbhogue DK, Sethi SK. A clinical and radiologic review of uncommon types and causes of pancreatitis. *Radiographics.* 2009;29(4):1003-26.
6. Krause ML, Yi ES, Warrington KJ. Pulmonary IgG4-related disease and colon adenocarcinoma: possible paraneoplastic syndrome. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(5):654-6.